

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 9/14, 31/335	A1	(11) 国際公開番号 WO98/24418 (43) 国際公開日 1998年6月11日(11.06.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04452 (22) 国際出願日 1997年12月5日(05.12.97) (30) 優先権データ 特願平3/326618 1996年12月6日(06.12.96) JP (71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 秦 武久(IHATA, Takchisa)[JP/JP] 〒617 京都府長岡京市河陽ヶ丘2-4-2 Kyoto, (JP) 徳永雄二(TOKUNAGA, Yuji)[JP/JP] 〒669-13 兵庫県三田市あかしあ台3-5-6 Hyogo, (JP) 下条文男(SHIMOJO, Fumio)[JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市大和東2-2-13 Hyogo, (JP) 木村在久(KIMURA, Sumihisa)[JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市清和台西1-5-95 Hyogo, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO, SG, US, ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称 医薬組成物

(57) Abstract

A medicinal composition comprising a sparingly water-soluble medicine, a surfactant and a solid base and being excellent in dissolution characteristics and peroral absorability.

(57) 要約

水に難溶性の薬物、界面活性剤および固形基剤を含有し、優れた溶出特性と経口吸収性を有する医薬組成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英國	MC	モナコ	TG	トーゴー
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	トリニダッド・トバゴ
BF	ブルキナ・ファン	GW	ギニア・ビサオ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイル兰	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴースラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	イスラーン	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NN	ニュージーランド		
CCH	イスラエル	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CNU	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CY	キューバ	KR	韓国	SD	スダン		
CZ	クロアチア	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LK	リヒテンシャイン	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SK	スロ伐キア		
ES	スペイン	LS	レソト	SL	シエラ・レオーネ		

明細書

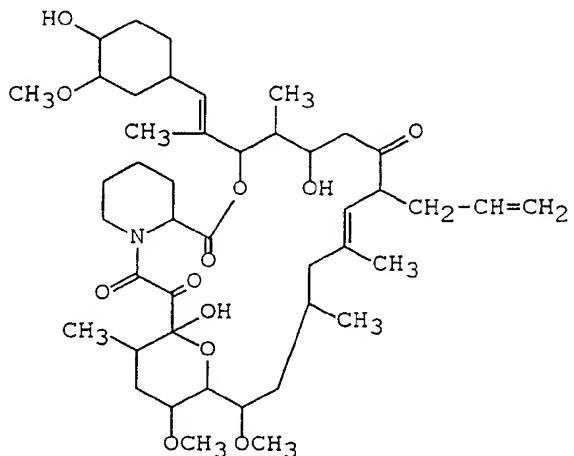
医薬組成物

技術分野

この発明は、難水溶性薬物、界面活性剤および固体基剤を含有する医薬組成物に関するものであり、極めて優れた溶出特性や経口吸収性等を有する医薬組成物に関するものである。尚、本願発明の医薬組成物は医療の分野で利用される。

背景技術

水に難溶性の薬物の製剤、特に経口製剤を提供するに際しては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような重合体と薬物を固溶化した固体分散体を調製することが行われており、例えば、優れた免疫抑制作用がよく知られ、水に対し難溶性の下記FK506（あるいはFR-900506）についても同様に、そのような固体分散体が提供されている（特開昭62-277321号）。



一般名：タクロリムス

化学名：17-アリル-1, 14-ジヒドロキシー-12-[2-(4-ヒドロキシー-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.

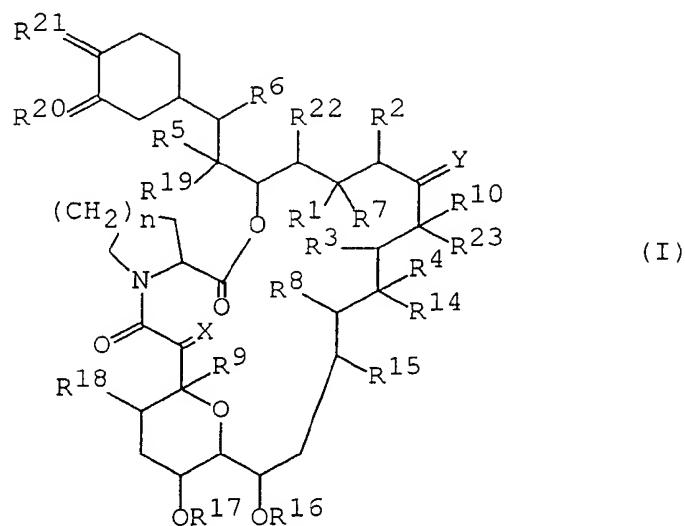
3 . 1 . 0^{4,9]} オクタコスー 18-エヌ-2, 3, 10, 16-
テトラオン

しかしながら、それらの固体分散体の経口吸収性は、ややばらつく傾向があるといわれている。本発明の発明者らは鋭意研究の結果、水に難溶性の薬物（難水溶性薬物）であっても、優れた溶出特性や、高い吸収、および/またはばらつきの少ない吸収性等のような優れた特性を有する医薬組成物を発明するに到った。

発明の開示

この発明は、難水溶性薬物、界面活性剤および固形基剤を含有する医薬組成物とその製造方法を発明の要旨とする。以下に詳細に説明する。

本願の医薬組成物において適用できる「難水溶性薬物」とは、水に対し難溶性の薬物であればよく、例えば、前記 FK 506 を代表化合物とする下記トリシクロ化合物（I）またはその医薬として許容される塩が挙げられる。



(式中、R¹ および R²、R³ および R⁴、R⁵ および R⁶ の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは
 - b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、それに加え、R² はアルキル基であってもよく、
- R⁷ は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、またはR¹と共にオキソ基を表わしてもよく、
- R⁸ および R⁹ は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、
- R¹⁰ は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を、
- Xはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式—CH₂O—で表わされる基を、
- Yはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式N—NR¹¹R¹²もしくはN—OR¹³で表わされる基を、
- R¹¹ および R¹² は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシリル基を、
- R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²² および R²³ は独立して水素原子またはアルキル基を、
- R²⁰ および R²¹ は、独立してオキソ基、または各々独立して、(R²⁰a、水素原子) および (R²¹a、水素原子) であってもよく、R²⁰a および R²¹a は独立してヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは、式OCH₂OCH₂CH₂OCH₃ で表わされる基、またはR²¹a は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらにR²⁰a および R²¹a は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、

nは1または2を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、R¹⁰ および R²³ はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、

その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル基および式—CH₂Se(C₆H₅)で表わされる基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)。

化合物(I)または医薬として許容されるその塩は、免疫抑制作用を有する物質として公知であり(特開昭61-148181号公報、ヨーロッパ特許公開第0323042号参照)、特にFK506は、心臓、肝臓、腎臓、骨髓、皮膚、角膜、肺臓、胰臓、小腸、筋、神経、四肢等の臓器移植における拒絶反応や各種自己免疫疾患の治療・予防等における利用がなされている。

上記化合物(I)とその医薬的に許容される塩は、上記の2つの特許公報に開示されたものと同一の方法で得られる。特に、ストレプトミセス・ツクバエンシスNo. 9993(微研条寄第927号)かまたはストレプトミセス・ハイグロスコピカス・サブスペシース・ヤクシマエンシスNo. 7238(微研条寄第928号)の培養によって製造されたトリシクロ化合物はFR-900506, FR-900520, FR-900523, FR-900525と番号がつけられている(特開昭61-148181号)。

まず一般式(I)において使用されている各定義およびその具体例、並びにその好ましい実施態様を以下詳細に説明する。

「低級」とは特に指示がなければ、炭素原子1~6個を有する基を意味するものとする。

「アルキル基」の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基が挙げられる。「アルケニル基」の好ましい例としては、1個の二重結合を含有する直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばビニル、プロペニル(アリル等)、ブテニル、メチルプロベニル、ペンテニル、ヘキセニル等の低級アルケニル基が

挙げられる。

「アリール基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等が挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」における好適な保護基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような1-(低級アルキルチオ)(低級)アルキル基、さらに好ましいものとしてC₁~C₄アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基:

例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルージメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ(低級)アルキルシリル、
例えばメチルージフェニルシリル、エチルージフェニルシリル、プロピルージフェニルシリル、第三級ブチルージフェニルシリル等の低級アルキルージアリールシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ(C₁~C₄)アルキルシリル基およびC₁~C₄アルキルジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチルージメチルシリル基および第三級ブチルージフェニルシリル基:

カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基;等が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基、例えばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘプチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシブロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシベンタノ

イル、メンチルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいシクロ（低級）アルコキシ（低級）アルカノイル基、カンファースルホニル基、例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基、または例えばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ（低級）アルキルシリル（低級）アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基等の保護されたカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基等のようなカルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアロイル基、例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ブロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアレーンスルホニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-ブロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルコキシおよびトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボキシを有してもよいC₁～C₄アルカノイル基、シクロアルキル部分に(C₁～C₄)アルキルを2個有するシクロ(C₅～C₆)アルキルオキシ(C₁～C₄)アルカノイル基、カンファースルホニル基、カルボキシ(C₁～C₄)アルキルカルバモイル基、トリ(C₁～C₄)アルキルシリル(C₁～C₄)アルコキシカルボニル(C₁～C₄)アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有するベンゼンスルホニル基、C₁～C₄アルコキシとトリハロ(C₁～C₄)アルキルを有するフェニル(C₁～C₄)アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

「5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

化合物(I)の医薬的に許容な塩としては、無毒の、医薬として許容される慣用の塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

化合物(I)においては、コンホーマーあるいは不斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホーマーあるいは異性体もこの発明の範囲に含まれる。

化合物(I)およびその塩は溶媒和物を形成することが出来るが、その場合も本願発明の範囲に含まれる。好ましい溶媒和物としては、水和物およびエタノレ

一トが挙げられる。

トリシクロ化合物（I）のより好ましいものは、R³およびR⁴、R⁵およびR⁶の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、R⁸とR²³は独立して水素原子、R⁹はヒドロキシ基、R¹⁰はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、Xは（水素原子、水素原子）またはオキソ基、Yはオキソ基、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹とR²²はそれぞれメチル基、R²⁰とR²¹は独立して（R²⁰a、水素原子）または（R²¹a、水素原子）、（ただしR²⁰aとR²¹aはそれぞれヒドロキシ基またはアルコキシ基、またはR²¹aは保護されたヒドロキシ基）、nは1または2で示される化合物である。FK 506はトリシクロ化合物（I）の中でもっとも好ましい化合物であるが、他に好ましい例として、下記のものが挙げられる。

1, 14-ジヒドロキシー-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシー-13, 17, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

12-[2-(4-アセトキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-17-アリル-1, 14-ジヒドロキシー-23, 25-ジメトキシー-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

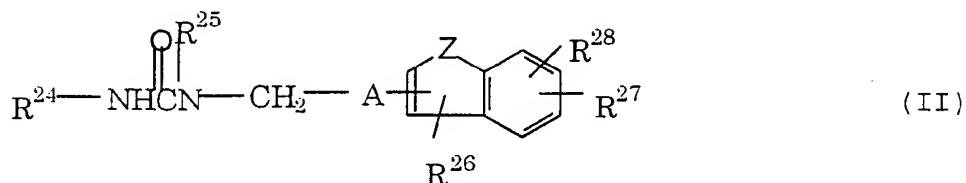
17-アリル-1, 14-ジヒドロキシー-23, 25-ジメトキシー-13, 19, 21, 27-テトラメチル-12-[2-[4-(3, 5-ジニトロベンゾイルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-1, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

17-アリル-12-[2-[4-[(-)-2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセトキシ]-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-1, 14-ジヒドロキシ-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

17-エチル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン(FR 900520), および

17-エチル-1, 14, 20-トリヒドロキシ-12-[2-(3, 4-ジヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン。

また、本発明において使用される難水溶性薬物の他の例としては、下記尿素誘導体(I I)およびその医薬として許容される塩が挙げられる。



[式中、R²⁴はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシリルアミノで置換されていてもよいアリール、

R²⁵ は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル；

R²⁶ は水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリール；

R²⁷ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール；

R²⁸ は水素、ハロゲン、低級アルキルまたはアリール；

Aは単結合または低級アルキレン；

ZはO、SまたはNH、をそれぞれ意味する]

上記尿素誘導体（I I）の一般式において使用される種々の定義及びその好ましい具体例を以下説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。

「シクロ（低級）アルキル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。「シクロ（低級）アルケニル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。

「アルキル」には、低級アルキルおよび高級アルキルが含まれる。

「シクロアルキル」には、シクロ（低級）アルキルおよびシクロ（高級）アルキルが含まれる。

「低級アルキル」ならびに「低級アルキルアミノ」および「アル（低級）アルキル」における低級アルキル部分の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいものはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチルまたはイソペン

チルである。

好適な「シクロ（低級）アルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを挙げることができる。好適な「シクロ（低級）アルケニル」としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルを挙げができる。

「高級」とは、特記ない限り、炭素原子数7ないし20を意味する。好適な「高級アルキル」としては、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、メチルヘプチル、メチルオクチル、メチルノニル、メチルデシル、エチルヘプチル、エチルオクチル、エチルノニル、エチルデシルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいのは炭素原子7ないし10個を持つもの、最も好ましいのはヘプチルまたはノニルである。

好適な「シクロ（高級）アルキル」としては、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロトリデシル、シクロテトラデシル、シクロペンタデシル、シクロヘキサデシル、シクロヘプタデシル、シクロオクタデシル、シクロノナデシル、シクロエイコシルを挙げることができ、なかでも好ましいのは炭素原子7ないし10個を有するもの、最も好ましいのはシクロヘプチルである。

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分枝アルコキシを挙げることができ、なかでも好ましいのはメトキシである。

好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができ、なかでも好ましいのはふつ素または塩素である。

好適な「アリール」としては、フェニル、ナフチル、低級アルキルで置換され

たフェニル（たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジイソプロピルフェニルなど）などを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニルである。

好適な「低級アルキルアミノ」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノまたはジ（低級アルキル）アミノを挙げることができ、なかでも好ましいものはジメチルアミノである。好適な「アル（低級）アルキル」としては、フェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）、ベンズヒドリル、トリチル、トリルメチル、キシリルメチル、メシチルメチル、クメニルメチルなどを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニル（低級）アルキルであり、最も好ましいのはベンジルである。

好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレンなどの直鎖または分枝アルキレンを挙げができる。 R^{24} 、 R^{26} および R^{27} におけるアリール基は、前記置換基 1 ないし 5 個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は 1、2 または 3 個である。

R^{25} における低級アルキルの置換基としてのアリール基は、前記置換基 1 ないし 5 個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は 1、2 または 3 個である。

好適な「ハロゲンで置換されたアリール」としては、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、トリクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルを挙げができる。

好適な「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも 1 個有する飽和または不飽和の単環または多環式複素環基を挙げができる。

上記の如く定義した「複素環基」の好ましい例としては、窒素原子 1 ないし 4 個を有する 3 ないし 8 員、より好ましくは 5 ないし 6 員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、

ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリルなど；窒素原子 1 ないし 4 個を有する 3 ないし 8 員、より好ましくは 5 ないし 6 員の飽和複素單環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなど；窒素原子 1 ないし 5 個を有する不飽和縮合複素環基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員の不飽和複素單環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなど；酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員の飽和複素單環基、たとえばモルホリノ、シドノニルなど；酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員の不飽和複素單環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；硫黄原子 1 ないし 2 個を有する 3 ないし 8 員の不飽和複素單環基、たとえばチエニルなど；硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子 1 個を有する 3 ないし 8 員の不飽和複素單環基、たとえばフリルなど；硫黄原子 1 ないし 2 個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニルなど；酸素原子 1 ないし 2 個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾフラニルなど；などを挙げることができる。

複素環基として好ましいものは、ピリジルまたはフリルである。

「アシリルアミノ」における好適なアシリル部分としては、カルボキシ；エステル化されたカルボキシ；低級アルキル、シクロ（低級）アルキル、アリールおよびヒドロキシからなる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいカルバモイル；低級アルカノイル；複素環カルボニル；低級アルキルスルホニル；などを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシとしては、置換または非置換低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど）、置換または非置換アリールオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、置換または非置換アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

低級アルカノイルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはアセチルである。

「複素環カルボニル」における複素環部分としては、「複素環基」で例示したのと同じものを挙げることができる。

低級アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルスルホニルである。

好適な「アシルアミノ」としては、低級アルカノイルアミノおよび低級アルキルスルホニルアミノを挙げることができ、なかでも好ましいのはアセチルアミノまたはメチルスルホニルアミノである。

化合物（II）の医薬として許容される塩の好適な例としては、慣用の無毒性の塩、たとえば無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）、有機酸付加塩（たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、アルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）などを挙げることができる。

前記尿素誘導体（II）またはその医薬として許容される塩は、高コレステロール血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防、治療に有用な化合物として、たとえば特開平5-140102号等により公知であり、それらに記載の方法により製造することができる。

次にこの発明で用いる界面活性剤について説明する。

界面活性剤としては医薬として許容される天然や合成の界面活性剤を使用することができるが、このうち天然の界面活性剤としては、動物または植物を起源とする種々のものを使用することができ、また合成の界面活性剤としてはカチオン性、アニオン性、ノニオン性等の如何を問わず利用できる。

例えば、好ましいものとして次のような界面活性剤が挙げられる。

・ポリオキシエチレンアルキルエーテル

（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（日局ラウロマクロゴール）、等）

・ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル

（商標名：Tween 20，商標名：Tween 40，商標名：Tween 60，商標名：Tween 65，商標名：Tween 80等）

・ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル

（モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン等）

・ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル

（モノステアリン酸ポリオキシエチレンプロピレングリコール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンプロピレングリコール、等）

・ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル

（テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、ヘキサステアリン酸ポリ

オキシエチレンソルビット、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビット、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、等)

- ・天然油脂、ロウ類のポリオキシエチレン誘導体

(ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(商標名: HCO-40, HCO-60, クレモフォーRH40, クレモフォーRH60 等)、ポリオキシエチレンラノリン、等)

- ・ポリエチレングリコール脂肪酸エステル

(モノオレイン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(日局ステアリン酸ポリオキシル40、等)、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、等)

- ・プロピレングリコール モノーやジー脂肪酸エステル

(モノカプリル酸プロピレングリコール(商標名: Sefsol-218等)、ジカプリル酸プロピレングリコール(商標名: Sefsol-228等)、モノカプリン酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール(商標名: Sefsol-220等)、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノイソオクタン酸プロピレングリコール(商標名: Sefsol-2126等)、ジイソオクタン酸プロピレングリコール(商標名: Sefsol-2226等)、ミグリオール840(商標名)等)

- ・ソルビタン脂肪酸エステル

(モノオレイン酸ソルビタン(商標名: Span80、等)、モノステアリン酸ソルビタン(商標名: Span60、等)、モノパルミチン酸ソルビタン(商標名: Span40、等)、モノラウリン酸ソルビタン(商標名: Span20、等)、モノカプリル酸ソルビタン(商標名: Sefsol-418等)等)

- ・ショ糖脂肪酸エステル (商標名: DK-SS, DK-F160, DK-F140, DK-F110(第一工業製薬製)等)

- ・ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー型界面活性剤 (商標名: プルロニックF87, プルロニックF127, プ

ルロニック F 6 8, プルロニック L 4 4, プルロニック P 1 2 3, プルロニック P 8 5, ポロキサマー 1 8 8, ポロキサマー 2 3 5, ポロキサマー 4 0 3, ポロキサマー 4 0 7, 等)

- ・アルキル硫酸エステル塩 (ラウリル硫酸ナトリウム等)
- ・リン脂質 (精製卵黄レシチン、精製大豆レシチン等)
- ・胆汁酸塩 (タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム等)
- ・脂肪酸 (オレイン酸、リノール酸、等)
- ・一価アルコール脂肪酸エステル
(ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、イソオクタン酸セチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸エチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、等)
- ・エチレングリコール脂肪酸エステル
(モノカプリル酸エチレングリコール (商標名: S e f s o l - 1 1 8 等)、ジカプリル酸エチレングリコール (商標名: S e f s o l - 1 2 8 等)、モノイソオクタン酸エチレングリコール (商標名: S e f s o l - 1 1 2 6 等)、ジイソオクタン酸エチレングリコール (商標名: S e f s o l - 1 2 2 6 等)、等)
- ・その他多価アルコール脂肪酸エステル
モノカプリル酸テトラグリセリン (商標名: S e f s o l - 6 1 8 等), ヘキサカプリル酸テトラグリセリン (商標名: S e f s o l - 6 6 8 等)、等)
- ・二塩基酸ジェステル
(アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジェチル、セバシン酸ジイソプロピル、フタル酸ジェチル等)
- ・アルコール類

- (オレイルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール等)
・その他（スクワラン、スクワレン等）。

本発明においては、上記記載の界面活性剤は、単独で、あるいは複数を併用して使用することができる。より好ましい界面活性剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノーまたはジ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等であり、中でもポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とプロピレングリコールモノーまたはジ脂肪酸エステルとの組み合わせが更に好ましい。

本願発明にて用いる「固体分散体」なる用語はよく知られており、例えば J. Pharma. Sci., 60 (9), 1281 ~ (1971) (引用して、明細書記載の一部とする)にて説明されているように、薬物が非晶質の形態で不活性基剤やそのマトリックス内に分散している固体状態をいう。

本発明において用いられる固形基剤は、医薬として許容され、かつ難水溶性薬物とともに固体分散体を形成し得る固体の基剤であれば使用でき、例えば次のような具体例を挙げることができる。

・重合体

[ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶性セルロース、等）、ペクチン、シクロデキストリン類、ガラクトマンナン、平均分子量4000以上のポリエチレングリコール、ゼラチン、等]

・糖類

(デキストロース、ショ糖、ガラクトース、ソルビトール、マルトース、キシリトール、マンニトール、乳糖、等)

・酸（クエン酸、コハク酸、等）

・その他

（軽質無水ケイ酸、ペントエリスリトール、ペントエリスリチルテトラアセテート、尿素、ヒドロキシアルキルキサンチン類、ウレタン等）

尚、使用に際しては、それらの单一もしくは2種以上の混合物として使用することが出来る。より好ましい固体基剤としては、セルロースポリマーやポリビニルピロリドン等のような水溶性重合体、糖類、軽質無水ケイ酸等の水溶性のものであり、最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、乳糖、軽質無水ケイ酸、あるいはそれらの組み合わせである。

尚、上記以外の成分として、所望により、常用の賦形剤（例えば、でんぶん等）、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶんグリコール酸ナトリウム、微細晶セルロース、クロスボビドン等）、着色剤、甘味剤、芳香剤、希釈剤、酸化防止剤（ビタミンE等）や滑沢剤（たとえば、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等）等を添加してもよい。

一方、本願発明の医薬組成物を調製する方法は以下のとおりである。

難水溶性薬物および界面活性剤を有機溶媒（例えばエタノール等）に、完全に溶解した後、固体基剤を適量添加し、得られる混合物をよく練合する。有機溶媒を除去した後、残渣を乾燥・粉碎することにより、固形状態の本願発明の医薬組成物を製造することができる。尚、前記練合の際、必要に応じ、賦形剤や低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC-21）等の崩壊剤等を更に加えてもよい。

難水溶性薬物の有効投与量は、その薬物の種類、治療する患者個々の年齢および疾病の種類、その程度、あるいはその他の要因により変化するが、通常、有効成分1日約0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mg、さらに好ましくは0.1～100mgが疾患の治療に用いられ、一般に1回平均約0.1mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgが投与される。

本願発明の医薬組成物中の各成分の配合比は、それらの種類に応じて種々設定されることが望ましいが、例えば次のような配合比が好ましい。

医薬組成物中における難水溶性薬物の配合比は、全量に対して、0.01～20%、好ましくは0.1～10%とすることが勧められる。

難水溶性薬物、界面活性剤及び固体基剤の好ましい重量比は、1：0.1～100：1～300、より好ましくは1：1～50：5～150であり、最も好ましくは1：4～40：10～100である。

尚、他の成分として崩壊剤を添加する方が好ましい場合が多く、その際には例えば全量に対し1～60%、より好ましくは2～30%であることが推奨される。

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1（組成物A）

特開平5-140102号の実施例6(2)と同様にして製造されるN-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素（以下化合物Mと略記）原末を用いて下記組成物を調製した。

化合物M原末	10mg
モノカプリル酸プロピレングリコール	60mg
(Sefsol-218)	

ショ糖脂肪酸エステル (DK-SS)	100 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5 RW)	330 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC-21)	500 mg

計	1000 mg
---	---------

エタノール (25 ml) に、化合物M原末 (100 mg) 、モノカプリル酸プロピレングリコール (0.6 g) およびショ糖脂肪酸エステル (1 g) を加え、これらを完全に溶解する。そこに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (3.3 g) を加え、充分に膨潤させた後、練合し、更に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (5 g) を加え、練合を行う。これをステンレストレーに移し、一昼夜真空乾燥した後、乳鉢を用いて粉碎する。

この粉碎末を32メッシュの篩で篩過後、再度一昼夜真空乾燥して組成物Aを得る。

実施例1と同様にして下記実施例2及び3の各組成物をそれぞれ調製する。

実施例2

(1)

FK 506	1 mg
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 mg
ポリビニルビロリドン	95 mg

計	100 mg
---	--------

(2)

FK 506	1 mg
--------	------

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9 5 m g
計	1 0 0 m g

(3)

F K 5 0 6	1 m g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1 0 m g
(T w e e n 8 0)	
乳糖	8 9 m g

(4)

F K 5 0 6	1 m g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8 9 m g
計	1 0 0 m g

(5)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	1 0 m g
乳糖	8 5 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

実施例 3

(1)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
ポリビニルピロリドン	5 0 m g
乳糖	4 5 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(2)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 0 m g
乳糖	4 5 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(3)

F K 5 0 6	1 m g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1 0 m g
ポリビニルピロリドン	5 0 m g
乳糖	3 9 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(4)

FK 506	1 m g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	10 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	39 m g
計	100 m g

(5)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	35 m g
計	100 m g

(6)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	6 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	33 m g
計	100 m g

(7)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	35 m g
計	100 m g

(8)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
ジカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	35 m g
計	100 m g

(9)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	5 m g
ジカブリル酸プロピレングリコール	5 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	35 m g

計 100 m g

(10)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	8 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	31 m g

計 100 m g

(11)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリン酸プロピレングリコール	10 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	35 m g

計 100 m g

(12)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノラウリン酸プロピレングリコール	10 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	35 m g

計	100 m g
---	---------

(13)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
ジカブリル酸プロピレングリコール	10 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	35 m g

計	100 m g
---	---------

(14)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカブリル酸プロピレングリコール	5 m g
ジカブリル酸プロピレングリコール	5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50 m g
乳糖	35 m g

計	100 m g
---	---------

(15)

F K 5 0 6	1 m g
精製大豆レシチン	10 m g
ポリビニルピロリドン	50 m g
乳糖	39 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(16)

F K 5 0 6	1 m g
精製大豆レシチン	1 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 0 m g
乳糖	3 9 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(17)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	1 0 m g
ポリビニルビロリドン	5 0 m g
乳糖	2 0 m g
クロスカルメロースナトリウム	1 5 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(18)

F K 5 0 6	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	1 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 0 m g
乳糖	2 0 m g
クロスカルメロースナトリウム	1 5 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(19)

FK 506	0. 2 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	5 m g
ショ糖脂肪酸エステル	2 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6 0 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3 2. 8 m g

計	1 0 0 m g
---	-----------

(20)

FK 506	2 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	1 0 m g
ポリビニルピロリドン	2 0 m g
軽質無水ケイ酸	1 0 m g
クロスポビドン	5 m g
とうもろこしでんぶん	適量

計	1 2 0 m g
---	-----------

(21)

FK 506	1 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	1 0 m g

ポリビニルピロリドン	30 m g
クロスポビドン	5 m g
ステアリン酸カルシウム	0.24 m g
とうもろこしでんぶん	適量
計	120 m g

(22)

F K 506	3 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4 m g
モノカプリル酸プロピレングリコール	10 m g
ポリビニルピロリドン	30 m g
クロスポビドン	5 m g
とうもろこしでんぶん	適量
α -トコフェロール	0.3 m g
計	120 m g

実施例4（溶出試験）

溶出試験を、日局第2法（パドル法）に従い行った。試験液は、水900m lとし、パドルの回転数は、50 r p mとした。実施例1にて製造した組成物を、試験液に添加後、5、15、30、60、90および120分に試験液0.3m lを採取する。これを10000 r p mで3分間遠心分離し、その上層0.1m lをとり、0.4m lのメタノールの入ったプラスチック管に加え、混和後、0.5 μ mのフィルターで濾過後高速液体クロマトグラフィーにて分析する。以上の操作を実施例1の組成物Aに対して、計3回（n=3）行った。

結果を図1に示す。

尚、特開昭62-277321号の実施例4と同様にして調製した化合物M原末(10mg)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(40mg)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(50mg)から成る固体分散体を対照組成物として用いた。

図1の結果から、本願組成物が優れた可溶化能を有することが明らかである。

実施例5（経口吸收性評価）

(1) 試験方法

下記試験および対照組成物を、3～6頭の雄ビーグル犬に経口投与し、その経口吸收性を比較した。イヌは、体重が12kg前後のものを用い、薬剤投与(FK506の投与量としては、1mg/犬となる)の24時間前に食物を撤去したが、水の摂取は、実験開始前および薬剤投与後を通じて自由とした。薬剤の投与は、ほぼ午前9時半に行い、そのとき同時に水40mlを与えた。薬剤投与後、所定時間毎、滅菌シリンジを用い前腕部の静脈から1mlの血液を採取し、ヘパリンを含むプラスチック管に移し、薬物濃度測定を行うまでの間、約-80°Cで貯蔵した。全血中薬物濃度の測定は、特開平1-92659号で公知のFK506特異的エンザイムイムノアッセイ(EIA法)によりおこなった。最高血中濃度(Cmax)は、各測定時点での全血中薬物濃度の最大値とし、血中薬物濃度対時間曲線下面積(AUC)は、台形法を用いて計算した。

尚、経口吸收性の変動幅(バラツキ)の指標として、CV値(標準偏差/平均値)も算出した。結果を表1に示す。

(2) 試験組成物

- ・実施例3(19)にて調製した組成物
- ・対照組成物

国際出願WO 91/19495の実施例1及び2と同様にして調製(下記(a)～(d)からなる固体分散体に(e)、(f)を加えてカプセル化)され

た下記処方からなる組成物（1mgカプセル）。

(a) FK 506	1 mg
(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 mg
(c) 乳糖	2 mg
(d) クロスカルメロースナトリウム	1 mg
(e) 乳糖	59.35 mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.65 mg

表 1

組成物	Cmax		AUC _{0-8hr} (ng·hr/ml)	
	平均	CV (%)	平均	CV (%)
実施例 3 (19)	5.1	30	14.9	20
対照組成物	< 3.0	> 50	< 5.0	> 50

表 1 の結果から、本願発明の医薬組成物は、吸収が高く、しかもその吸収性の変動幅の少ない優れた経口吸収性を有することが明らかである。

尚、本願中にて引用する特許、特許出願および文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

発明の効果

本願発明の医薬組成物は、安定性、操作性に優れ、高い可溶化能、および/または高い吸収やその変動幅の少ない等の優れた経口吸収性等の優れた特性を有する

固体分散体である。本願発明によって、水に難溶性の化合物であるがゆえに充分な溶解性、あるいは安定した経口吸収性が得られず、経口剤としての開発を断念せざるを得なかつたり、医薬としての有用性が充分に發揮されなかつた化合物を経口剤として提供することが可能となつた。

又、本組成物は外用、注射、点眼、点鼻等の投与経路でも使用できる。特に経口剤として用いる場合は、本組成物をカプセル剤もしくは錠剤、顆粒剤、細粒剤等として直接服用するか、もしくは、予め水、ジュースなどに分散し、液剤として服用する。外用剤として用いるばあいは、予め水などに分散し、ローション剤として使用することが出来る。注射剤として用いる場合は、本組成物を水、生理食塩水などに分散し投与する。点鼻剤として用いるばあいは、予め水などに分散し点鼻する。点眼剤として用いる場合は、予め水、等張緩衝液などに分散し点眼することが出来る。

又、各成分（特に固形基剤）を適当に選択することにより、薬物の溶解速度および／または放出速度を調節し、徐放化製剤とすることも可能である。

尚、難水溶性薬物として、前記トリシクロ化合物（I）を用いた場合、その薬理作用から、本発明の医薬組成物は、下記疾患や下記状態の治療および予防に有用である。

心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、肺、脾臓、小腸、手足、筋肉、神経、椎間板、気管、筋芽細胞、軟骨等の臓器または組織の移植の際の拒絶反応；

骨髓移植による移植片対宿主反応；

慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、Ⅰ糖尿病等の自己免疫疾患；

並びに病原性微生物（例えば、アスペリギルス・フミガーヌ、フサリウム・オキシスポルマ、トリコフィトン・アステロイデス等）による感染症。

さらにトリシクロ化合物（I）の製剤は、次の疾患の治療および予防にも有用

である。

炎症性および増殖亢進性皮膚病および免疫学的仲介皮膚疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱瘡類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、座瘡および円形脱毛症）；

自己免疫疾患の眼疾患（例えば、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病関連のブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐形角膜炎、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーア潰瘍、強膜炎、グレーブス眼障害、フォークト一小柳一原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、類肉腫症、内分泌眼障害等）；

可逆的閉塞性気道疾患〔ぜん息（例えば、気管支ぜん息、アレルギー性ぜん息、内因性ぜん息、外因性ぜん息および塵埃性ぜん息）、特に慢性または難治性ぜん息（例えば、遅発型ぜん息および気道反応性亢進）、および気管支炎等〕；

粘膜および血管の炎症（例えば胃潰瘍、虚血症および血栓症による血管損傷、虚血性腸疾患、腸炎、壊死性全腸炎、火傷による腸損傷、ロイコトリエンB4－仲介疾患）；

腸の炎症／アレルギー（例えば、小児脂肪便症、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎）；

胃腸管から遠隔の部位に症候性症状発現をする食物関連アレルギー疾患（例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹）；

腎症（例えば、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性腎症）；

神経性疾患（例えば多発性筋炎、ギラン－バレー症候群、メニエール病、多発神経炎、多発性神経炎、単発性神経炎、脳梗塞、アルツハイマー症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）および神経根障害）；

脳虚血疾患、頭部障害（例えば、脳出血（例えば、クモ膜下出血、脳内出血）、脳血栓、脳塞栓症、心停止、脳卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症）；

内分泌疾患（例えば、甲状腺機能亢進症およびバセドウ病）；
血液疾患（例えば、純赤芽球病、再生不良性貧血、形成不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血および赤血球形成不全症）；
骨疾患（例えば、骨粗鬆症）；
呼吸器系統疾患（例えば、サルコイドシス（類肉腫症）、肺纖維症および特発性間質性肺炎）；
皮膚疾患（例えば、皮膚筋炎、尋常性白斑症、尋常性魚鱗癬、光線過敏症および皮膚T細胞リンパ腫）；

循環器系統疾患（例えば、動脈硬化症、アテローム硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発性動脈炎および心筋症）；
膠原病（例えば、強皮症、ウェグナー肉芽腫およびシェーグレン症候群）；
脂肪過多症；好酸球性筋膜炎；歯周病〔例えば、歯肉、歯周、歯槽骨、（歯の）セメント質の損傷〕；
ネフローゼ症候群（例えば、糸球体腎炎）；男性型脱毛症または老人性脱毛症；
筋ジストロフィー；膿皮症およびセザリー症候群；染色体異常症（例えば、ダウン症候群）；アジソン病；
活性酸素介在疾患〔例えば、臓器損傷（保存、移植または虚血性疾患（血栓症、心筋梗塞等）の際に生ずる（心臓、肝臓、腎臓、消化管等の）臓器の虚血性血流損傷）；
腸疾患（例えばエンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬剤または放射線による大腸炎）；
腎性疾患（例えば虚血性急性腎不全、慢性腎不全）；
肺疾患（例えば肺中酸素または薬剤（例えばパラコート、ブレオマイシン）による中毒、肺癌、肺気腫）；
眼病（例えば白内障、鉄沈着症（眼球鉄鏽症）、網膜炎、色素沈着症、老人性斑

点変質、ガラス体瘢痕、アルカリ火傷角膜) :

皮膚炎(例えば、多形性紅斑、綿状免疫グロブリンA皮膚炎、セメント皮膚炎) :

およびその他の疾患(例えば歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、または環境汚染(例、大気汚染)、老化、発癌物質、癌転移、高山病による疾患)] ;

ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄遊離による疾患;

冠動脈の再狭窄、術後の腸管瘻着;

自己免疫疾患及び炎症状態(例えば、原発性粘膜水腫、自己免疫性萎縮性胃炎、早発性閉経、男性不妊症、若年型糖尿病、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、交感性眼炎、水晶性ぶどう膜炎、特発性白血球減少症、活動性慢性肝炎、特発性肝硬変、円板状紅斑性狼瘡、自己免疫性精巣炎、関節炎(例えば、変形関節炎)、あるいは多発性軟骨炎);

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、後天性免疫不全症候群(AIDS);

アレルギー性結膜炎;

外傷、熱傷、手術等による肥厚性瘢痕やケロイド等。

さらに、トリシクロ化合物(I)の製剤は、肝臓再生作用および/または肝細胞の肥大および過形成の刺激作用を有する。従って、本願の医薬組成物は、肝疾患[例、免疫原性疾患(自己免疫性肝臓病、原発性胆汁性肝硬変または硬化性胆管炎のような慢性自己免疫性肝臓病)、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死(例えば、毒物、ウィルス性肝炎、ショックまたは無酸素症による壊死)、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変および肝機能不全(例、劇症肝炎、遅発性肝炎および急性から慢性へ移行した肝機能不全)]の治療および予防に有用である。

さらにまたトリシクロ化合物(I)の製剤は、化学療法作用の増強作用、サイトメガロウイルス感染の予防および治療作用、抗炎症作用、ペプチジループロリルイソメラーゼまたはロタマーゼの阻害活性、抗マラリア活性、抗腫瘍活性、等のような薬理作用により種々の疾患の予防および治療に有用である。

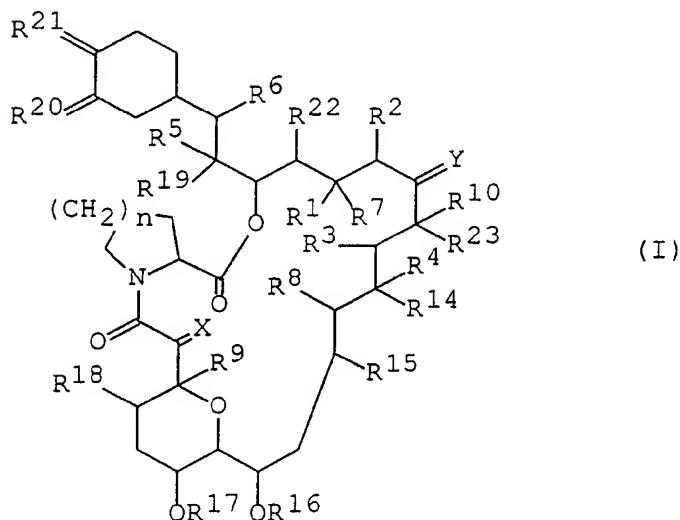
図面の簡単な説明

第1図は、パドル法による溶出試験の結果を示す図である。

なお、当該明細書4頁11～12行目に記載のストレプトミセス・ツクバエンシスNo. 9993（微研条寄第927号）は、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（旧名称：通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所）（あて名：日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号、寄託日：1984年10月5日）に寄託されており、また同頁12～14行目記載のストレプトミセス・ハイグロスコピカス・サブスペシース・ヤクシマエンシスNo. 7238（微研条寄第928号）も前記の通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（寄託日：1985年1月12日）に寄託されている。

請求の範囲

1. 難水溶性薬物、界面活性剤および固体基剤を含有する医薬組成物。
2. 固体基剤が固体重合体である請求項1記載の医薬組成物。
3. 固体分散体である請求項2記載の医薬組成物。
4. 難水溶性薬物が、下記一般式を有するトリシクロ化合物(I)またはその医薬として許容される塩である請求項1記載の医薬組成物。



(式中、R¹ および R²、R³ および R⁴、R⁵ および R⁶ の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表わすか、もしくは
- b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、それに加え、R² はアルキル基であってもよく、R⁷ は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、またはR¹と共にオキソ基を表わしてもよく、

R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、
 R^{10} は水素原子、アルキル基、1 以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1 以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を、
 X はオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式— CH_2O —で表わされる基を、
 Y はオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $N—NR^{11}R^{12}$ もしくは $N—OR^{13}$ で表わされる基を、
 R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシリル基を、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を、
 R^{20} および R^{21} は、独立してオキソ基、または各々独立して ($R^{20}a$ 、水素原子) および ($R^{21}a$ 、水素原子) であってもよく、 $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は独立して ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは、式 $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ で表わされる基、または $R^{21}a$ は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、 n は 1 または 2 を表わす。

上記の意味に加え、さらに Y 、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1 以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル基および式— CH_2Se (C_6H_5) で表わされる基から選ばれる 1 以上の基によって置換されていてもよい)。

5. トリシクロ化合物 (I) が、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそ

それぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R⁸ と R²³ は独立して水素原子、

R⁹ はヒドロキシ基、

R¹⁰ はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

X は（水素原子、水素原子）、またはオキソ基、

Y はオキソ基、

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ と R²² はそれぞれメチル基、

R²⁰ と R²¹ は独立して (R²⁰a、水素原子) または (R²¹a、水素原子) (ただし R²⁰a と R²¹a はそれぞれヒドロキシ基またはアルコキシ基、また R²¹a は保護されたヒドロキシ基)、そして

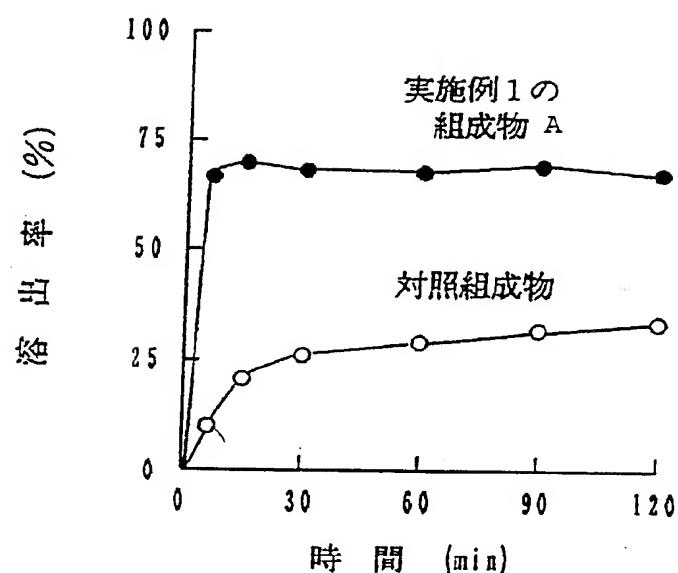
n は 1 または 2

で示される化合物である請求項 4 記載の医薬組成物。

6. トリシクロ化合物 (I) が 17-アリル-1, 14-ジヒドロキシー-1-2-[2-(4-ヒドロキシー-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシー-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサー-4-アザトリシクロ [2.2.3.1.0^{4,9}] オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオンである請求項 5 記載の医薬組成物。
7. 難水溶性薬物および界面活性剤を溶解した有機溶媒に、固体基剤を加え練合する工程、そして得られた混合物から有機溶媒を除去し、乾燥、粉碎する工程からなる請求項 1 記載の医薬組成物の製造法。

1/1

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K9/14, A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K9/00, 02, 14-26, A61K31/335

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-291854, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), November 7, 1995 (07. 11. 95), Claims 1 to 6 ; Par. Nos. [0004], [0007] (Family: none)	1-3
Y	JP, 62-277321, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), December 2, 1987 (02. 12. 87), Claims ; page 2, upper left column ; page 2, upper right column, line 17 to page 3, lower left column, line 1 ; page 3, line 13 to lower right column, line 4 & EP, 240773, A1 & US, 4916138, A	4-6, 7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search March 3, 1998 (03. 03. 98)	Date of mailing of the international search report March 17, 1998 (17. 03. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/04452

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1° A61K9/14, A61K31/335

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1° A61K9/00, 02, 14-26, A61K31/335

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P、7-291854、A (田辺製薬株式会社)、7. 11月. 1995 (07. 11. 95)、特許請求の範囲請求項1~6、 段落番号0004、0007 (ファミリーなし)	1-3
Y	J P、62-277321、A (藤沢薬品工業株式会社)、2. 12月. 1987 (02. 12. 87)、特許請求の範囲、 第2頁左上欄、第2頁右上欄17行~第3頁左下欄1行、第3頁 18行~右下欄4行 & E P、240773、A1 & US、4916138、A	4-6、7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも
の

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.03.98

国際調査報告の発送日

17.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

後藤 圭次

印

4C 7329

電話番号 03-3581-1101 内線 3454